

Dermatitis atópica: fisiopatología y sus implicaciones clínicas

Atopic dermatitis: physiopathology and its clinical implications

Dra. María de los Ángeles Leyva Montero^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0553-9182>

Dra. Yarimi Rodríguez Moldón¹ <https://orcid.org/0000-0002-7221-1734>

Dra. Raisa Rodríguez Duque¹ <https://orcid.org/0000-0003-3660-954X>

Dra. Sara Marjorie Mejía Alcivar² <https://orcid.org/0000-0002-5394-6655>

Dra. Lam Layhyong Luyo Joza² <https://orcid.org/0000-0001-9373-8095>

¹Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Riobamba, Ecuador.

² Coordinación Provincial de Prestaciones de Seguro de Salud Guayas. Guayas, Ecuador.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: maleyvamontero@gmail.com

RESUMEN

La dermatitis atópica, enfermedad crónica multifactorial inflamatoria de la piel, presenta una fisiopatología compleja multifactorial y no bien conocida donde factores genéticos y ambientales se interrelacionan para favorecer su desarrollo. En esta revisión bibliográfica en bases de datos importantes como *U.S. National Library of Medicine*, *SciELO*, *ClinicalKey* y revistas médicas cubanas, se empleó el descriptor *dermatitis atópica* en inglés y español. Se describen los principales factores implicados en la fisiopatología de la dermatitis atópica, como factores genéticos, trastornos del sistema inmune, disfunción epidérmica, papel de los lípidos, microbiota y factores ambientales, además de la aplicación práctica de estos conocimientos en el diseño de medicamentos para combatir la enfermedad.

Palabras clave: dermatitis atópica, factores de riesgo, etiopatogenia, fisiopatología, niños, adultos.

ABSTRACT

Atopic dermatitis, a chronic multifactorial inflammatory disease of the skin, presents a multifactorial and not well known complex physiopathology where genetic and environmental factors interrelate to favor the development of the disease. In this bibliographic review carried out in important databases such as the U.S. National Library of Medicine, SciELO, ClinicalKey and Cuban medical journals, the descriptor *atopic dermatitis* was used in English and Spanish. The main factors involved in the physiopathology of atopic dermatitis such as genetic factors, disorders of the immune system, epidermal dysfunction, the role of lipids, microbiota and environmental factors are described, aside from the practical application of this knowledge in the design of drugs to fight the disease.

Keywords: atopic dermatitis, risk factors, etiopathogenesis, physiopathology, children, adults.

Recibido: 01/12/2019.

Aprobado: 11/12/2019.

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica, recidivante, multifactorial, que se caracteriza por lesiones de morfología y distribución específica según la edad, asociada a piel seca, prurito intenso y enfermedades alérgicas.⁽¹⁾ Las enfermedades alérgicas o atópicas están dadas por antecedentes personales y familiares de asma bronquial, rinitis y conjuntivitis alérgicas y predisposición a la sobreproducción de anticuerpos de IgE.⁽²⁾

Aunque presenta una alta prevalencia en la edad adulta, generalmente va a debutar y ser más frecuente en la infancia.^(1,3) La DA afecta al 10-20% de los niños y al 3-8% de los adultos en Europa occidental y Estados Unidos.⁽⁴⁻⁶⁾ En niños mexicanos es de 3,4%.⁽⁷⁾

Su prevalencia se ha incrementado durante los últimos años, especialmente en países de bajos ingresos.^(6,8) Hasta 60 % de los casos de DA se presenta durante el primer año de vida; en 70% de los pacientes remite antes de los 16 años y en el resto persiste en la edad adulta.⁽⁸⁾ También existen marcadas diferencias en la prevalencia de DA entre países y regiones geográficas, según *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC).⁽⁶⁾

La DA se manifiesta con síntomas y signos característicos: prurito intenso, xerosis (sequedad cutánea), eritema o enrojecimiento, exudación, descamación y lesiones de rascado con excoriaciones con liquenificación.^(9,10) Estos pacientes también son muy susceptibles a las infecciones.

La DA se puede confundir con muchas enfermedades cutáneas y su diagnóstico es clínico, por lo que se requiere la exclusión de enfermedades, como escabiosis, dermatitis seborreica, dermatitis alérgica de contacto, eccema numular, ictiosis, psoriasis, inmunodeficiencias, pitiriasis rosada, dermatofitosis, impétigo, infecciones virales, dermatitis herpetiforme, entre otras.⁽¹¹⁾

La DA se clasifica en dos formas básicas:⁽¹²⁾ extrínseca, que afecta entre 70 y 80% de los pacientes y se acompaña de elevación de las concentraciones séricas de IgE, y la intrínseca, que se observa en 20-30% de los casos, en combinación con bajas concentraciones de IgE y ausencia de sensibilización alérgica detectable.

La DA es resultado de un proceso multifactorial complejo, en el cual desempeñan un papel importante diferentes factores, como:^(9,13,14) predisposición genética, alteraciones inmunológicas del sistema innato y adaptativo, alteraciones de la función de la barrera cutánea y factores ambientales.

En esta revisión se describirán los principales implicados en la fisiopatología de la DA y la importancia de estos conocimientos para el diseño y aplicación de nuevas estrategias terapéuticas en el control de esta enfermedad. Se destacarán los aspectos básicos conocidos, sin olvidar que todavía existe controversia y un gran debate científico.

Desarrollo

Métodos

En *U.S. National Library of Medicine* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) con el descriptor *atopic dermatitis* se encontraron en PubMed 27 022 artículos científicos y en PubMed Central 25 172 artículos a texto completo.

En *Scientific Electronic Library Online*, SciELO (<https://scielo.org>), con el descriptor dermatitis atópica, se localizaron 188 trabajos científicos, de los cuales a partir de 2015 eran 69.

En ClinicalKey (<https://www.elsevier.com/es>), con el descriptor dermatitis atópica, se localizaron 23370 referencias de DA. Se revisaron las revistas biomédicas cubanas en Infomed nacional (www.sld.cu).

Se filtraron principalmente para los últimos 5 años y se hizo un análisis crítico por cada uno de los autores.

Fisiopatología

Aunque la fisiopatología de DA no se comprende bien, diversos estudios demuestran que la disfunción de la barrera cutánea y la desregulación del sistema inmune son importantes contribuidores en DA.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Las principales proteínas responsables de la función epidérmica son filagrina (FLG), transglutaminasas, queratinas y proteínas intercelulares.⁽¹⁵⁾ Los defectos de estas proteínas facilitan la penetración microbiana y de alérgenos en la piel. La disfunción de la barrera cutánea se considera la primera etapa en el desarrollo de la atopía y de DA. Sin embargo, la desregulación del sistema inmune también altera la barrera cutánea.

Estos conocimientos se emplean en el desarrollo de nuevas estrategias preventivas y terapéuticas para la DA.

Factores genéticos

La FLG es la principal proteína estructural del estrato córneo, que produce agregación y compactación de los filamentos intermedios de queratina y su gen se localiza en el cromosoma 1q2.^(15,18-22)

La FLG es parte del complejo de diferenciación epidérmico (del inglés, *epidermal differentiation complex*- EDC), grupo de proteínas responsables del mantenimiento de la función de la barrera cutánea.⁽¹⁹⁾ La generación de productos de la degradación de FLG, ácido urocánico y ácido pirrolidina carboxílico contribuye a la hidratación del estrato córneo y al pH ácido de la piel.⁽¹⁵⁾

Las mutaciones homocigóticas de FLG incrementan el riesgo de DA de inicio precoz con mayor persistencia e infecciones en la piel.^(15,21) Alrededor del 10% de poblaciones europeas son portadores heterocigóticos de mutaciones de FLG. Sin embargo, la mayoría de las personas con DA no tiene mutaciones en el gen y el 60% de los portadores de mutaciones no muestran signos clínicos de DA.⁽²²⁾

Los genes relacionados con el sistema inmune que contribuyen al desarrollo de DA son: IL-31, IL-33, STAT (del inglés, *signaltransducer and activator of transcription*) 6, TSLP (del inglés, *thymic stromal lymphopoietin*) y sus receptores (IL-7R y TSLPR), factor 2 regulador de interferón, *Toll-like receptor 2*, y el receptor de alta afinidad de IgE.⁽¹⁵⁾ Otros genes etiológicos asociados con DA son: CTLA4, IL-18, TLR9, CD14, CARD4, PHF11, TLR2, SCCE, MCC, IL-4R, GM-CSF, TIM1, CARD15, GSTT1, SPINK5, eotaxina, TGF-β1, IL-13, RANTES e IL-4.⁽²⁾

Los polimorfismos de genes de vías del sistema inmune también incrementan el riesgo de DA por alteraciones de la señalización de Th2 (del inglés, *T-helper type 2*).⁽¹⁵⁾ El incremento de IL-4 e IL-13 reduce la expresión de FLG, lo que origina defectos en la barrera cutánea. La ganancia funcional de polimorfismos de receptores de citoquinas tipo 2 (IL-4R e IL-13R) también están implicados en la patogenia de la DA.

También los polimorfismos de receptor de vitamina D y variantes de citocromos P450 (CYP27A1) se relacionan con DA.⁽¹⁵⁾ El CYP27A1 está involucrado en el metabolismo de la vitamina D3, que juega un papel esencial en la modulación del sistema inmune. La vitamina D regula la función de la barrera cutánea, a través de la modulación de la expresión de FLG e involucrina.⁽¹⁸⁾

Además, el receptor de vitamina D se considera un potente regulador de las citoquinas proinflamatorias que se expresan en los queratinocitos, tal como IL-6 o TNF- α .⁽¹⁸⁾ Por tanto, la suplementación de vitamina D en DA ha demostrado una mejoría clínica en el estado de la piel atópica, al disminuir la inflamación.

Además de las mutaciones de genes específicos, los mecanismos epigenéticos heredables pueden regular la expresión genética sin cambios en la secuencia del ADN y tener un impacto en la DA.⁽¹⁵⁾ La contaminación ambiental también puede inducir cambios epigenéticos y DA, aunque todavía se requieren estudios concluyentes.

Trastornos del sistema inmune

Los defectos inmunológicos de la DA son múltiples y complejos, por lo que solamente se destacarán los hallazgos más importantes.

La hipótesis inmunológica de la DA se centra en el desbalance de las células Th, con predominio de Th2 sobre Th1.^(23,24) Esto incrementa la IgE mediante la vía de activación de interleuquinas.

Las citoquinas tipo 2, como IL-4 e IL-13, tienen papeles importantes en la síntesis de quimoquinas, disfunción de la barrera cutánea, supresión de los péptidos antimicrobianos (AMP) e inflamación alérgica.⁽¹⁵⁾

Es interesante que IL-31 favorece la síntesis y liberación de péptido natruirético cerebral y coordina la liberación de quimoquinas y citoquinas desde las células de la piel, induce picazón en DA.^(15,24) Además, TSLP se expresa bastante en la epidermis de pacientes con DA y su síntesis se modula por la exposición a factores ambientales, como alérgenos, microorganismos, diésel, hábito de fumar e irritantes químicos.

Un cohorte demostró una elevada expresión de TSLP en la piel de lactantes de 2 meses de edad antes del desarrollo de DA clínica a los 24 meses.⁽¹⁵⁾ Aunque el bloqueo de la inflamación debida a tipo 2 mejora los síntomas de DA, la patogénesis de esta enfermedad no se puede explicar exclusivamente por la inmunidad Th2. En este sentido, IL-17 reduce la expresión de FLG e involucrina.

La síntesis de IL-17 es más alta en la DA intrínseca con niveles normales de IgE.⁽¹⁵⁾ La IL-22 también se incrementa en la piel de pacientes con DA, asociada a disfunción de la barrera cutánea y marcadores epidérmicos anormales, como queratina 6 y 16. La transición a la fase crónica se manifiesta por la activación inicial de Th1, Th2 y Th22. Interesante que el factor de necrosis tumoral alfa, combinado con citoquinas Th2, reduce la concentración de ácidos grasos de cadena larga y de ésteres vinculados a hidroxi-ceramidas.

En la fisiopatología de la DA existe un desequilibrio entre el perfil de citoquinas Th2 (IL-4, IL-5), que favorece la producción de IgE y el aumento de la expresión de células presentadoras de antígeno para su interacción con linfocitos T circulantes, que una vez activados inducen la producción de más IL-4 e IL-5 y amplía la respuesta inflamatoria. Otros hallazgos inmunológicos en DA son disminución en la respuesta Th1 y sus citoquinas, células *natural killer* y linfocitos TCD8 disfuncionales; estas alteraciones en conjunto, además, favorecen las infecciones virales y bacterianas en la piel.⁽⁸⁾

La depresión de la inmunidad celular aumenta las células T cooperadoras y disminuye las células T supresoras. Las células Th1 median reacciones de hipersensibilidad tardía, reclutan monocitos y macrófagos e inducen la producción de linfocitos T citolíticos; las células Th2 producen grandes cantidades de citoquinas y son inductores de IgE y de los eosinófilos.⁽¹⁾

Las células de Langerhans se incrementan en la piel lesionada de estos pacientes, determinando una reacción inflamatoria, además de los monocitos, eosinófilos, macrófagos y mastocitos. También hay un aumento de la histamina por los basófilos, activación crónica de macrófagos con incremento del GM-CSF, aumento de prostaglandina E2, del IFN-gamma, marcada disminución de la capacidad de fagocitosis y quimiotáctica para los neutrófilos y monocitos, entre otros.

Las citoquinas IL-4 e IL-13 de Th2 estimulan los fibroblastos a producir periostina, proteína que provoca la síntesis por queratocitos de TSLP, que induce la producción de TARC/CCL17 por las células dendríticas.⁽²⁾

Las concentraciones séricas de TARC/CCL17 son útiles como marcadores a corto plazo de la enfermedad y la prueba es cubierta por el seguro médico. En las lesiones eczematosas de DA, los AMP (defensinas, catelicidinas, etc.) no se expresan por los queratocitos.

Disfunción epidérmica

El correcto funcionamiento de la piel es esencial para la salud porque funciona como una barrera que protege de las agresiones externas y minimiza la pérdida de agua y de otros componentes cutáneos.⁽¹⁾ Las estructuras más importantes en esta función de barrera son el estrato córneo y las proteínas de adhesión celular de la epidermis.

Los mecanismos fisiopatológicos más importantes implicados en el desarrollo de la enfermedad son las anomalías en la estructura y la función de la epidermis y la inflamación cutánea secundaria a una alteración de la respuesta del sistema inmune a ciertos antígenos. La alteración de la función de barrera es el resultado de la combinación de diferentes y numerosos factores hereditarios y exógenos.

La función de barrera física de la epidermis es crucial para la protección contra patógenos, alérgenos, toxinas y otros irritantes y para el mantenimiento de la hidratación de la piel.⁽²⁰⁾ Según una hipótesis un comprometimiento en la compleja matriz de queratocitos epidérmicos, proteínas y lípidos predispone a la epidermis al daño externo, pérdida de agua transepitelial y disminución de la hidratación de la piel, lo que trastorna el sistema inmune y produce inflamación.

En todas estas manifestaciones es fundamental la FFLG, proteína estructural del estrato córneo, fundamental para el desarrollo y mantenimiento de la barrera cutánea.⁽¹⁾ La deficiencia de FFLG se debe a mutaciones inactivantes del gen y otros factores, como el daño mecánico, la colonización de la piel por microorganismos, la humedad ambiental baja o una alteración en la expresión de las citoquinas en la piel.

El defecto de FLG lleva a pérdida de agua por la piel, que, al volverse más seca, favorece la entrada de alérgenos y la sensibilización alérgica.⁽²³⁾ Un defecto en la epidermis aumenta la pérdida de agua transepidérmica, lo que explica la sequedad o la xerosis observada en pacientes con DA, así como permite una mayor penetración de alérgenos, irritantes y organismos colonizadores de la piel que pueden provocar infección.⁽¹⁹⁾ Los defectos en la función de barrera de la piel también pueden resultar en un aumento de la respuesta inflamatoria de Th-2, con aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias, que mantienen el ciclo inflamatorio.

Los AMP como catelicidina (LL-37) y β-defensinas, producidas por los queratocitos, desempeñan un papel pivote para la defensa del hospedero y en el control de las funciones fisiológicas del hospedero, como la inflamación y cicatrización de las heridas.⁽¹⁵⁾ La expresión de los AMP se inhibe por citoquinas Th2, las cuales se producen en exceso en la piel de los pacientes con DA. La reducida expresión de los AMP se asocia a una alta predisposición a la colonización por *Staphylococcus aureus*, lo que agrava la DA.

Las β-defensinas y IL-37 parecen quimiotácticas para los linfocitos T, monocitos, células dendríticas y neutrófilos y pueden inducir la síntesis de citoquinas por monocitos y células epiteliales.⁽¹⁵⁾ Estas propiedades inmunomoduladoras de los AMP tienen importante papel en la defensa del huésped contra las infecciones a través de la activación de las células inmunes y su actividad directa antimicrobiana.

Papel de los lípidos

Los lípidos como las ceramidas, los ácidos grasos de cadena larga y el colesterol constituyen la matriz lipídica que se organiza en los cuerpos lamelares y se localizan entre las células corneales.⁽¹⁵⁾

Durante la diferenciación epidérmica los precursores lipídicos se almacenan en los cuerpos lamelares en las capas superiores de la epidermis y son enviados al dominio extracelular.⁽¹⁵⁾ El posterior procesamiento enzimático produce las principales clases de lípidos necesarios para el mantenimiento de la integridad de la barrera cutánea.

Se altera la composición de lípidos en la piel lesionada o no de los pacientes con DA. ⁽¹⁵⁾ En particular las ceramidas de cadena larga son esenciales debido a que se unen covalentemente a las proteínas cornificadas de la envoltura y cubren la superficie de cada corneocito.

Las citoquinas Th2 reducen las concentraciones de ácidos grasos de cadena larga y ceramidas de manera dependiente a STAT6. ⁽¹⁵⁾ Las concentraciones de ceramidas de cadena larga se reducen en DA y están colonizados por *S. aureus*, cuando se comparan con las que no fueron colonizados. La pérdida de agua transepidermica se correlaciona negativamente con las concentraciones de estas ceramidas.

Microbiota

Además de la alteración en la barrera cutánea y la desregulación del sistema inmune, la DA se asocia a cambios en la microbiota. ⁽²⁵⁾ La flora residente normal como *Staphylococcus epidermidis* y *Propionibacterium acnes*, regulan en condiciones normales la flora de la piel y previenen el crecimiento de bacterias patógenas, sin activación del sistema inmune.

La piel de DA presenta una reducida diversidad de bacterias, asociada con incremento de *Staphylococcus* y *Corynebacterium* y disminución de *Streptococcus*, *Propionibacterium*, *Acinetobacter*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium* durante la inflamación. ⁽¹⁵⁾ Una diversidad bacteriana mayor con incremento de especies de *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium* se observó después del tratamiento de la DA y la reducción del eccema.

Si el equilibrio de la microbiota se altera, se generan situaciones que predisponen y permiten la colonización de agentes patógenos. La vitamina D, al regular la producción cutánea de los AMP por los queratinocitos, participa en la estabilidad de la microbiota. Así la deficiencia de vitamina D sería un factor de riesgo para la colonización por *Staphylococcus aureus*, que causan infección del DA. ⁽¹⁸⁾ Estas colonizaciones por microorganismos patógenos se deberían a la consecuente disminución de catelicidinas. Se ha evidenciado una correlación positiva entre la suplementación con vitamina D y el aumento de la expresión de catelicidinas.

Se ha demostrado una mayor predominancia de *Staphylococcus aureus* en pacientes con DA más severa y una abundancia de *Staphylococcus epidermidis* en pacientes con una enfermedad menos severa.⁽¹⁵⁾ *S. aureus* coloniza la piel de DA con un papel pivote en el desarrollo y exacerbación de la enfermedad. *Staphylococcus aureus* puede inducir la expansión de las células T independientes de las células B; aumentar la regulación de las citoquinas proinflamatorias, como TSLP, IL-4, IL-12 e IL-22; y estimular la degranulación de los mastocitos, lo que resulta en la inflamación de la piel.

Estas observaciones apoyan la hipótesis de que también la composición microbiana específica en el intestino previene la inmunidad por desplazamiento de Th2 y estimula la inmunidad reguladora, produciendo células dendríticas reguladoras y células T reguladoras.⁽¹⁵⁾ Sin embargo, se necesitan estudios adicionales para dilucidar cómo la disbiosis afecta la función de la barrera epidérmica y favorece el desarrollo de DA.

En resumen, la estrecha relación entre el huésped y el biofilm microbiano residente en la piel tiene profundas implicaciones para la salud humana, lo que convierte a la microbiota cutánea en una diana atractiva para el tratamiento terapéutico de diferentes trastornos cutáneos.⁽²²⁾

Factores ambientales

El incremento de la prevalencia de la DA en los últimos años no puede ser explicado solo por factores genéticos, lo que apoya una fuerte influencia del medio ambiente, como lo demuestran los estudios de migración de poblaciones. Los factores medioambientales son marcadores indirectos de urbanización y de buen estado socioeconómico.⁽¹⁾

En la actualidad “la hipótesis de la higiene”, promulga que la menor exposición de los niños a infecciones y a endotoxinas bacterianas en las regiones más desarrolladas, previene la adecuada maduración del sistema inmune. Esta hipótesis se explica por una regulación cruzada entre los subtipos de linfocitos Th, de modo que la ausencia de infecciones da lugar a un descenso en la estimulación de los linfocitos Th1, lo que conduce a un predominio de la función de las células Th2.⁽¹⁾

Dentro de los factores ambientales están: clima (temperatura, luz UV, humedad y precipitaciones), vida urbano frente rural, dieta, lactancia materna, obesidad, ejercicio físico, contaminación atmosférica, hábito de fumar y ozono.⁽²⁶⁾

Se aclara que el papel de cada uno de estos factores es difícil de evaluar por los cambios que sufren en el tiempo y por características genéticas y culturales de las diferentes poblaciones; tampoco que se establezcan asociaciones significativas entre estos factores y la DA no significa que la relación sea causal; por tanto deberán continuarse las investigaciones en el futuro.

Clima

Es un factor potencial que podría explicar las diferencias en la prevalencia de DA entre diferentes poblaciones.⁽²⁶⁾ Del estudio ISAAC en fase 1 se encontró que los síntomas de DA se correlacionan positivamente con la latitud y negativamente con la temperatura ambiente anual. Estos resultados se confirmaron en estudios similares en España, Taiwán y USA.

La luz ultravioleta (UV) tiene efecto inmunosupresor, en parte porque facilita la conversión del ácido trans-uracánico de la FLG de la barrera cutánea en ácido cis-urocánico con efecto inmunosupresor.⁽²⁶⁾ También la exposición solar y UVB incrementa las concentraciones de vitamina D y mejora los síntomas clínicos de DA. El efecto terapéutico de la fototerapia en la DA se debe a la acción de la luz UV.⁽²⁷⁾

Las bajas temperaturas externas asociadas a irritantes cutáneos son responsables del agravamiento del eczema.⁽²⁶⁾ Sin embargo, en algunos casos la enfermedad se agrava durante el verano, por lo que los factores climáticos necesitan estudios posteriores.

Vida urbana frente a rural

En poblaciones con el mismo origen étnico y genético el riesgo de DA es mayor en las ciudades.

⁽²⁶⁾ Los factores ambientales considerados relevantes son urbanización, higiene, infecciones microbiológicas, vacunación, empleo de antibióticos, contaminación ambiental, exposición a alérgenos y la dieta.

Dieta

El estudio de fase 3 ISAAC demostró un significativo efecto protector de la ingesta de frutas frescas y el efecto agravante de la comida rápida sobre la DA.⁽²⁶⁾ Otro estudio llegó a similares conclusiones con asociación inversa entre la prevalencia de DA y el consumo per cápita de vegetales, proteínas de cereales y pescado.

Otros estudios han confirmado estos resultados con la demostración del consumo de bastante pescado durante el embarazo reduce el riesgo de DA en los primeros 5 años de vida en 25-43%.⁽²⁶⁾ Una reducción similar también se informa en niños con alta ingesta de pescado durante la niñez tardía. El efecto protector del pescado se atribuye a su elevado contenido en ácidos grasos polinsaturados n-3 (n-3 PUFA), con actividad antiinflamatoria.

La dieta occidental actual es pobre en n-3 PUFA y alta en n-6 PUFA, como ácido linoleico con actividad proinflamatoria, hipótesis corroborada por estudios que demuestran que el consumo materno de n-6 PUFA durante el embarazo se asocia a incremento de DA en niños japoneses de dos años de edad y el consumo de margarina en vez de mantequilla en niños incrementa la prevalencia de DA.⁽²⁶⁾

A pesar de algunos resultados contradictorios, los estudios de casos y controles de DA demuestran altas concentraciones en sangre de ácido linoleico y bajos de n-3 PUFA.⁽²⁶⁾ Sin embargo, otros estudios no han demostrado que las dietas estrictas sean efectivas en el tratamiento de DA. Por tanto, se necesitan posteriores estudios en este sentido.

Los alérgenos alimentarios pueden intervenir en la patogenia de la DA en algunos pacientes y contribuir a la severidad de la enfermedad por el prurito.⁽²⁵⁾ Además, se han clonado células T específicas de alérgenos alimentarios en la piel de pacientes con DA, lo que sugiere un vínculo entre las alergias alimenticias y la inflamación alérgica de la piel.⁽²⁵⁾ Sin embargo, el debate actual es si la alergia alimentaria es factor causal o si concurre con DA.

Lactancia

Es común la creencia de que la lactancia materna previene las alergias incluyendo la DA.⁽²⁶⁾ La OMS recomienda la lactancia exclusiva durante los primeros 6 meses de vida y *European Ministries of Health* al menos durante 4 meses para prevenir las alergias.

En Perú se encontró que la lactancia materna exclusiva tendría un efecto protector sobre la presencia de DA en niños menores de siete años, ajustado por los antecedentes de atopía de los padres, la edad y sexo del niño, el hábito de fumar en presencia del niño y el tiempo de inicio de la alimentación complementaria.⁽²⁸⁾

Sin embargo, otros estudios en países desarrollados y en desarrollo en escolares solo demostraron un discreto apoyo a esta tesis.⁽²⁶⁾ Investigaciones sistemáticas en poblaciones tampoco han encontrado un beneficio significativo de la lactancia materna exclusiva, por lo que estos estudios deberán continuarse para aclarar estas interrogantes.

Obesidad y ejercicio

Un número creciente de niños en las sociedades influyentes tienen sobrepeso.⁽²⁶⁾ Se sugiere una relación entre obesidad y DA. Aun cuando el tiempo gastado en televisión (≥ 5 horas) tiene una asociación positiva con el riesgo de DA, esta asociación es más fuerte en niños obesos frente a sobrepesos y normopeso.⁽²⁹⁾

Debe establecerse si estas asociaciones positivas son causales vinculadas a la inflamación por adiponectinas como leptina y adiponectina o si se relacionan con factores dietéticos que podrían favorecer la DA a través de estrés oxidativo por dietas carentes de antioxidantes.

Contaminación ambiental

La contaminación ambiental es una fuente de una amplia variedad de sustancias procedentes de procesos industriales o no.⁽²⁶⁾ En condiciones normales, la contaminación del aire excluye los fenómenos naturales como erupciones volcánicas y el humo de los incendios forestales o el material radioactivo, aunque en ocasiones pueden afectar grandes segmentos poblacionales.

Los contaminantes ambientales pueden penetrar por la piel fijándose al estrato córneo y entrar a la circulación sistémica.

Como una gran proporción de casos de DA se observa durante el primer año de vida, es imperativo considerar el impacto de la exposición prenatal a la contaminación.

Un estudio demostró que la prevalencia de DA durante el primer año de vida se duplicó con la exposición prenatal a materia fina particulada y la exposición postnatal al tabaco.⁽²⁶⁾ Otro estudio a largo plazo demostró un significativo deterioro de la calidad de vida en niños con DA en presencia de altas concentraciones de materia particulada, tolueno y otros compuestos orgánicos volátiles.

No está claro el mecanismo del efecto de la material particulado que contiene una gran variedad de sustancias tóxicas como hidrocarburos aromáticos policíclicos, humo del tabaco, derivados del tráfico.⁽²⁶⁾ La materia fina atraviesa placenta, piel y tracto respiratorio y tiene un lento índice de sedimentación (se mantiene suspendida en el aire más tiempo) y un efecto portador de polen por su capacidad de unirse a proteínas.

Humo del tabaco

Un estudio de casos y controles demostró una relación directa entre el número de cigarrillos consumidos y el inicio o agravamiento de DA.⁽²⁶⁾ La misma relación se encontró entre el humo del tabaco ambiental y el inicio de DA en no fumadores.

La DA también se asocia con tabaquismo activo y pasivo en adolescentes.⁽²⁶⁾ El tabaco incrementa las citoquinas proinflamatorias y reduce las antiinflamatorias, lo que causa daño oxidativo, disfunción de la barrera cutánea y tiene un efecto irritante sobre la piel.

Ozono

Mediciones diarias por unos dos años desde la 10 AM a 6 PM, determinaron que el exceso de ozono (formado por la acción de los rayos UV sobre el oxígeno atmosférico) agrava las enfermedades cutáneas.⁽²⁶⁾

El ozono es altamente reactivo, reacciona con biomoléculas de la piel y forma radicales libres.⁽²⁶⁾ Las dosis bajas no tóxicas de ozono incrementan la síntesis de antioxidantes, mientras las dosis altas actúan como citoquinas proinflamatorias.

Otros factores

Comúnmente se experimenta que la sudoración induce prurito, lo que agrava los síntomas de la DA.⁽²⁾ Clínicamente, el estrés psicológico es conocido por exacerbar los síntomas de la DA. Aunque el mecanismo se desconoce en su mayor parte, se observa un aumento de las fibras nerviosas sensoriales que contienen la sustancia P y CGRP en los sitios inflamatorios de la piel de los pacientes con esta enfermedad. Recientemente, se ha informado que la histamina suprime la sudoración inducida por la acetilcolina mediante la activación de GSK3β.

Las proteasas exógenas derivadas de los alérgenos, como *Staphylococcus aureus*, también afectan la barrera epidérmica de forma directa por su actividad proteolítica o indirectamente mediante la activación de PAR-2, implicados en la patogenia de los trastornos alérgicos.⁽³⁰⁾ Esto incrementa la permeabilidad de la barrera epidérmica, la entrada de alérgenos y contribuye a la iniciación de DA.

Aplicación clínica

Las terapias diana abren promisorios caminos para la medicina personalizada de DA.⁽¹⁶⁾ Las nuevas terapias tienen como objetivo las vías inflamatorias específicas de órgano involucradas en la fisiopatología de DA como el eje inflamatorio y Th2 mediante la modulación de citoquinas, receptores y otras moléculas involucradas.

Las terapias novedosas también tienen como propósito vías diana como Th1, Th17, y Th22, las cuales juegan un importante rol en la respuesta inflamatoria cutánea.⁽¹⁶⁾ Los componentes de la barrera cutánea representan otra prometedora diana terapéutica.

La aplicación frecuente de humectantes apropiados, como mezclas fisiológicas de lípidos y lípidos ricos en ceramidas, ayuda a reducir la pérdida de agua transepidermica, mejora la hidratación de la piel, disminuye la colonización bacteriana y favorece la función de barrera de la piel, lo que lleva a una menor necesidad de corticosteroides tópicos.^(15,17,30)

Se ha reportado que la aplicación de petrolato aumenta los péptidos antimicrobianos, induce marcadores clave de diferenciación de barreras, por ejemplo, FLG, y reduce la infiltración de células T en la piel de la DA.⁽³⁰⁾ Cabe destacar que la aplicación regular de emolientes reduce el riesgo de desarrollo de la DA como estrategia de prevención primaria en lactantes de alto riesgo. Además, un estudio reciente demostró que la aplicación tópica de un agonista del receptor X del hígado (VTP-38543) mejoró la diferenciación epidérmica y los lípidos en pacientes con DA leve a moderada.⁽¹⁵⁾

Los inhibidores tópicos de calcineurina como tacrolimus y pimecrolimus, inhiben la activación de las células T dependiente de calcineurina, lo que reduce la síntesis de citoquinas proinflamatorias.⁽¹⁵⁾ Sus ventajas están en que no provocan atrofia cutánea (no producen alteración de la síntesis de colágeno), ni púrpura y tienen una absorción sistémica mínima.⁽¹¹⁾ Aunque los esteroides tópicos se mantienen como la opción antiinflamatoria primaria en DA, estos inhibidores son preferibles para el tratamiento de áreas sensibles (cara, cuello y genitales) y se usan en combinación o en reemplazo de esteroides tópicos en terapias a largo plazo.^(17,31)

Los inmunosupresores sistémicos como ciclosporina, metotrexato y azatioprina presentan limitaciones y reacciones adversas.⁽¹⁵⁾ Por tanto, se han desarrollado nuevos fármacos en pacientes con DA moderada a severa. Aunque omalizumab (bloquea la IgE) no tiene efectos beneficiosos comprobados sobre DA, el dupilumab, un anticuerpo monoclonal humano que bloquea IL-4 e IL-13, disminuye la síntesis de IgE y la respuesta inflamatoria por células Th2.^(32,33) Fue aprobado por *Food and Drug Administration*(FDA) para niños y adultos. Los ensayos aleatorizados demuestran un mejoramiento clínico en adultos afectados.⁽¹⁶⁾

Debido a que la síntesis en exceso de citoquinas por Th17 y Th22 se observa en pacientes con DA, el bloqueo de estas vías se investiga con secukinumab y anticuerpos monoclonales humanos contra IL-22 (ILV-094;NCT02594098, NCT01941537).⁽¹⁵⁾ Otro anti-IL-22 (fezakinumab) también mejora clínicamente pacientes con enfermedad severa.

El nemolizumab, anticuerpo monoclonal humanizado contra la subunidad alfa del receptor de la IL-31 de ciertas células como neuronas, impide la unión de IL-31.⁽¹⁶⁾ Este anticuerpo demostró en un ensayo fase 2 en DA moderada-grave ser superior a placebo en el control del prurito, pero sin reducción de la superficie corporal afectada por DA.⁽³²⁾

Por último, tofacitinib tópico al 2%, inhibidor de la Janus quinasas (JAK) 1 y 3, y de la acción de la IL-2 e IL-4, entre otras citoquinas proinflamatorias, demostró en un ensayo en AD leve-moderada ser significativamente superior a placebo en la disminución del área afectada y del prurito, con escasos efectos adversos.⁽³²⁾ Tofacitinib se aprobó inicialmente para el tratamiento de la artritis reumatoide.⁽³⁴⁾

Un consenso de expertos recomienda que el manejo terapéutico de la DA se base en la hidratación de la piel, agentes antiinflamatorios tópicos, evitar los factores causales y los programas educativos. La terapia sistémica con agentes inmunosupresores solo debe indicarse en enfermedad refractaria severa y después del fracaso de la terapia tópica.⁽³⁵⁾

Los casos graves requieren tratamiento sistémico con corticoides orales e inmunosupresores, medicamentos cuyo uso prolongado acarrea importantes efectos adversos.⁽³²⁾ Sin embargo, dos fármacos, dupilumab y crisaborole, aprobados por la FDA para su uso en DA, ofrecen resultados prometedores en estudios iniciales.

Crisaborole es un antinflamatorio no esteroideo inhibidor de fosfodiesterasa 4, utilizado para DA ligera a moderada es recomendado por *American College of Allergy, Asthma, and Immunology AD Yardstick*.⁽³¹⁾ Su uso tópico al 2% ha demostrado en dos ensayos clínicos, en pacientes mayores de 2 años con DA leve-moderada ser superior a placebo en la disminución de IgA y del prurito, con mínimos efectos adversos.

Conclusiones

En la fisiopatología de la DA se involucran factores genéticos como las mutaciones de genes de citoquinas y de las vías de señalización del sistema inmune y factores ambientales que, en una compleja red interrelacionada y no bien comprendida todavía, favorecen la aparición y desarrollo de la enfermedad.

En fecha reciente se han logrado grandes avances en el conocimiento de la fisiopatología de la DA que tienen aplicación práctica en el diseño de nuevos fármacos para el tratamiento de esta enfermedad crónica de la piel.

Los principios básicos del tratamiento de la DA se basan principalmente en la fisiopatología de la enfermedad y los nuevos medicamentos tienen resultados prometedores en los ensayos clínicos, aunque se requieren más estudios que avalen mejor su seguridad y eficacia.

Referencias Bibliográficas

1. Ricardo Alonso OE, Rodríguez Sánchez MB, Hernández Fernández M, Alonso González M. Aspectos de interés sobre la etiopatogenia de la dermatitis atópica. Rev Med Electrón. 2018 [citado 01/12/2019]; 40(4): 1139-1148. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000400019&lng=es
2. Katayama I, Aihara M, Ohya Y, Saeki H, Shimojo N, Shoji S, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. Allergol Int. 2017[citado 01/11/2019]; 66(2):230-247. Disponible en:
<https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.12.003>
3. Silvestre Salvador JF, Romero Pérez D, Encabo Durán B. Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. J Investig Allergol Clin Immunol. 2017[citado 01/12/2019]; 27(2):78-88. Disponible en: [http://www.jaci.org/revistas/vol27issue2_1.pdf](http://www.jiaci.org/revistas/vol27issue2_1.pdf)

4. Barbarot S, Aubert H, Bernier C, Stalder JF. Dermatitis atópica. EMC – Dermatología. 2016[citado 01/12/2019]; 50 (4): 1-22. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1761-2896\(16\)80892-4](https://doi.org/10.1016/S1761-2896(16)80892-4)
5. Silverberg JI. Public health burden and epidemiology of atopic dermatitis. Dermatol Clin. 2017[citado 01/12/2019]; 35(3):283–289. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.det.2017.02.002>
6. Mei-Yen Yong A, Tay YK. Atopic Dermatitis: Racial and Ethnic Differences. Dermatol Clin. 2017[citado 01/12/2019]; 35(3):395-402. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0733863517300360.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
7. Ramírez Soto M, Bedolla Barajas M, González Mendoza T. Prevalencia de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica en niños escolares en el Bajío de México. Rev Alerg Mex. 2018[citado 01/12/2019]; 65(4):372-378. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.29262/ram.v65i4.527>
8. Herrera Sánchez DA, Hernández Ojeda M, Vivas Rosales IJ. Estudio epidemiológico sobre dermatitis atópica en México. Rev Alerg México. 2019 [citado 01/12/2019];66(2):192-204. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.29262/ram.v66i2.59>
9. Moreno Fernández P. Dermatitis atópica. En: González Borrego A, Gema Herrerías E. Protocolos de actuación en la farmacia ante los principales problemas dermatológicos. España: Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC); 2016. p. 85-94.
10. Dinulos JG, Trickett A, Crudele C. New science and treatment paradigms for atopic dermatitis. Curr Opin Pediatr. 2018[citado 01/12/2019]; 30 (1):161-168. Disponible en: https://journals.lww.com/co-pediatrics/fulltext/2018/02000/New_science_and_treatment_paradigms_for_atopic.24.aspx

11. Ricardo Alonso OE, Rodríguez Sánchez MB, Hernández Fernández M, Alonso González M. Aspectos de interés sobre dermatitis atópica, su diagnóstico y tratamiento. Rev Med Electrón. 2019 [citado 01/12/2019] ; 41(2): 496-507. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242019000200496&lng=es
12. Cid del Prado Izquierdo ML, Zarco Cid del Prado O, Visoso Salgado Á. Dermatitis atópica severa e hiper-IgE. Rev Alerg México. 2017 [citado 02/12/2019]; 64(4): 487-492. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.29262/ram.v64i4.281>
13. David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. Adv Exp Med Biol. 2017 [citado 02/12/2019];1027:21-37. Disponible en:
https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-319-64804-0_3.pdf
14. Feldman SR, Cox LS, Strowd LC, Gerber RA, Faulkner S, Sierka D, et al. The Challenge of Managing Atopic Dermatitis in the United States. Am Health Drug Benefits. 2019 [citado 01/12/2019]; 12(2): 83–93. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6485648/pdf/ahdb-12-083.pdf>
15. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. Allergy Asthma Proc. 2019 [citado 01/12/2019]; 40(2): 84–92. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6399565/pdf/zsn84.pdf>
16. Cabanillas B, Brehler AC, Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017 [citado 01/12/2019];17(4):309-315. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5515628>
17. Al Afif KAM, Buraik MA, Buddenkotte J, Mounir M, Gerber R, Ahmed HM, et al. Understanding the Burden of Atopic Dermatitis in Africa and the Middle East. Dermatol Ther (Heidelb). 2019 [citado 01/12/2019]; 9(2): 223–241. Disponible en:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6522619/pdf/13555_2019_Article_285.pdf

18. Saint Pierre G, Schulz M, Jauregui MF, Conei D. Asociación del déficit de vitamina D con patologías de la piel humana. Rev Argentina Dermatol. 2017 [citado 04/12/2019] ; 98(2). Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2017000200001&lng=es
19. Chiesa Fuxench ZC. Atopic Dermatitis: Disease Background and Risk Factors. Adv Exp Med Biol. 2017[citado 01/12/ 2019]; 1027:11-19. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-64804-0_2
20. Chovatiya R, Silverberg JI. Pathophysiology of Atopic Dermatitis and Psoriasis: Implications for Management in Children. Children (Basel). 2019[citado 01/12/ 2019]; 6(10): 108. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6826460/pdf/children-06-00108.pdf>
21. Sidbury R, Kodama S. Atopic dermatitis guidelines: Diagnosis, systemic therapy, and adjunctive care. Clin Dermatol. 2018[citado 01/12/2019]; 36(5):648-652. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X18301378>
22. Di Domenico EG, Cavallo I, Capitanio B, Ascenzioni F, Pimpinelli F, Morrone A, et al. Staphylococcus aureus and the Cutaneous Microbiota Biofilms in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis. Microorganisms. 2019[citado 01/12/ 2019]; 7(9): 301. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6780378/pdf/microorganisms-07-00301.pdf>
23. Strathie Page S, Weston S, Loh R. Atopic dermatitis in children. AFP. 2016[citado 01/12/ 2019]; 45 (5):293-296. Disponible en: <https://www.racgp.org.au/download/Documents/AFP/2016/May/AFP-May-Clinical-Page.pdf>
24. Kido Nakahara M, Furue M, Ulzii D, Nakahara T. Itch in Atopic Dermatitis. Immunol Allergy Clin North Am. 2017[citado 01/12/ 2019];37(1):113-122. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889856116300704>

25. Ashbaugh AG, Kwatra SG. Atopic Dermatitis Disease Complications. *Adv Exp Med Biol.* 2017[citado 01/12/2019]; 1027:47-55. Disponible en:
https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-319-64804-0_5.pdf
26. Bonamonte D, Filoni A, Vestita M, Romita P, Foti C, AngeliniG. The Role of the Environmental Risk Factors in the Pathogenesis and Clinical Outcome of Atopic Dermatitis. *Biomed Res Int.* 2019[citado 01/12/ 2019]; 2019: 2450605. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6500695/pdf/BMRI2019-2450605.pdf>
27. Ortiz Salvador JM, Pérez Ferriols A. Phototherapy in Atopic Dermatitis *Adv Exp Med Biol.* 2017[citado 01/12/2019]; 996:279-286. Disponible en:
https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-56017-5_23
28. Maldonado Gómez W, Chuan Ibáñez J, Guevara Vásquez G, Gutiérrez C, Sosa Flores J. Asociación entre lactancia materna exclusiva y dermatitis atópica en un hospital de tercer nivel de atención. *Rev Peruana Med Exp Salud Pública.* 2019[citado 10/12/2019]; 36(2):239-46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2019.362.4180>
29. Mitchell EA, Beasley R, Bjorkstén B, Crane J, García-Marcos L, Keil U. The association between BMI, vigorous physical activity and television viewing and the risk of symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: ISAAC Phase Three. *Clin Exp Allergy.* 2013[citado 01/12/ 2019];43 (1): 73–84. Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/cea.12024>
30. Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2017[citado 01/12/2019];139(6):1723-1734. Disponible en:
<https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0091674917306656?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0091674917306656%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F>

31. Draelos ZD, Feldman SR, Berman B, Olivadoti M, Sierka D, Tallman AM, et al. Tolerability of Topical Treatments for Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019[citado 01/12/2019]; 9(1): 71–102. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6380975/pdf/13555_2019_Article_280.pdf
32. Morgado Carrasco D, Fustà Novell X, Riera Monroig J, Iranzo P. FR-Después de décadas sin novedades, nuevos fármacos prometen revolucionar el tratamiento de la dermatitis atópica. *Actas Dermosifiliogr*. 2017[citado 01/12/2019]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2017.08.011>
33. Campana R, Dzoro S, Mittermann I, Fedenko E, Elisutina O, Khaitov M, et al. Molecular aspects of allergens in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017[citado 01/12/2019]; 17(4):269-277. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6392175>
34. Cotter DG, Schairer D, Eichenfield L. Emerging therapies for atopic dermatitis: JAK inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 2018[citado 02/12/2019];78(3 Suppl 1):S3-S62. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0190962217328207?returnurl=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0190962217328207%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
35. Aoki V, Lorenzini D, Orfali RL, Zaniboni MC, Prado de Oliveira ZN, Rivitti Machado MC, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019[citado 01/08/2019]; 94(2 Suppl 1): 67–75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6544038/pdf/abd-94-02-s1-0067.pdf>



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-](#)

[No Comercial 4.0 Internacional.](#)